



IQWiG-Berichte – Nr. 872

Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) –

2. Addendum zum Auftrag A19-55

Addendum

Auftrag: A19-103
Version: 1.0
Stand: 22.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) – 2. Addendum zum Auftrag A19-55

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.12.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-103

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender

Schlagwörter: Dolutegravir, Lamivudin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02263326, NCT03446573

Keywords: Dolutegravir, Lamivudine, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02263326, NCT03446573

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene)	2
2.1 Eingeschlossene Studien	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	7
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	9
2.2.3 Ergebnisse.....	9
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	14
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	15
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	17
2.4 Zusammenfassung	18
3 Literatur	19
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie TANGO)	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool: RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	2
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	4
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	6
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	7
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	8
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	9
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	11
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	12
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	16
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	17
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	22
Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom
ART	antiretrovirale Therapie
CD4 ⁺	Cluster-of-Differentiation-4-positiv
CDC	Centers-for-Disease-Control-and-Prevention
DAIDS	Division of AIDS
DTG	Dolutegravir
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
INI	Integraseinhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.12.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-55 (Dolutegravir/Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zu Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) in Modul 4 A [2] für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert¹ sind (Fragestellung 2 der Dossierbewertung zum Auftrag A19-55), die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ASPIRE [3-6] vorgelegt. Bei der Patientenpopulation dieser Studie handelt es sich um Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation, da es keine Hinweise darauf gibt, dass z. B. aufgrund von Nebenwirkungen eine Umstellung der Therapie indiziert war. Die Studie ASPIRE wurde für die Nutzenbewertung von DTG/3TC herangezogen (siehe Auftrag A19-55). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [7] hat der pU für vorbehandelte Erwachsene erstmalig Ergebnisse der RCT TANGO vorgelegt [8-11].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie TANGO beauftragt. Darüber hinaus enthält der Auftrag des G-BA die Prüfung, ob eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien ASPIRE und TANGO angezeigt ist.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

¹ Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene)

In dem vorliegenden Addendum erfolgt die Bewertung der vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Daten zu Woche 48 zur Studie TANGO zu antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen unter Berücksichtigung der in die Dossierbewertung zum Auftrag A19-55 eingeschlossenen Studie ASPIRE [1].

2.1 Eingeschlossene Studien

In die vorliegende Bewertung werden die in Tabelle 1 aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool: RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ASPIRE ^c	nein	nein	ja
204862 (TANGO ^d)	ja	ja	nein

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zur Darstellung dieser Studie siehe Dossierbewertung zum Auftrag A19-55.
d: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Grundsätzlich sind beide Studien für die Fragestellung der vorbehandelten mit HIV-1-infizierten Erwachsenen relevant. Aus dem in Abschnitt 2.2.3 aufgeführten Grund wird für die Ableitung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA die Studie TANGO herangezogen.

Die ausführliche Darstellung und Bewertung der Studie ASPIRE findet sich in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-55.

Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie TANGO für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
TANGO	RCT, offen, parallel	antiretroviral vorbehandelte ^c HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von < 50 Kopien/ml vor ^d und zu Screening	DTG/3TC (N = 371 ^e) Fortführung der bestehenden Therapie: TAF-basierte ART ^f (N = 372)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 148 Wochen ^g Beobachtung: 4 Wochen	134 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Japan, Kanada, Niederlande, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 01/2018–laufend Datenschnitt Woche 48: 19.06.2019	primär: virologisches Versagen zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: ≥ 6 Monate vor Screening kontinuierlich mit einer TAF-basierten ART vorbehandelt bzw. nur nach einem Wechsel von TDF auf TAF (aufgrund von Tolerierbarkeits-/Sicherheitsgründen, Zugang zu Arzneimitteln, Vereinfachung der Therapie, nicht aufgrund eines vermuteten oder vorliegenden Therapieversagens) mit einer TAF-basierten ART für ≥ 3 Monate vor Screening vorbehandelt</p> <p>d: gemessen zu mindestens 2 Zeitpunkten während der 12 Monate vor Screening: einer innerhalb des 6-bis-12-Monatsfensters vor Screening, der andere innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening</p> <p>e: 2 Patientinnen oder Patienten haben nach der Randomisierung an Tag 1 die Studie beendet und keine Medikation erhalten. Die Angaben in den folgenden Tabellen beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Studienmedikation erhalten haben (N = 369).</p> <p>f: In Japan wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Screening eine Therapie mit DTG + FTC/TAF erhielten. Aus Japan wurden 5 Patientinnen und Patienten in den DTG/3TC-Arm und 6 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert.</p> <p>g: Im Anschluss ist für Patientinnen und Patienten des Interventionsarms sowie Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bei jeweils vorliegender HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml eine Weiterbehandlung mit bzw. ein Wechsel auf eine Behandlung mit DTG/3TC bis Woche 200 möglich.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV 1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofovir-disoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Intervention	Vergleich
TANGO	DTG 50 mg/3TC 300 mg (Fixkombination), 1 x täglich oral	Fortführung der bestehenden TAF-basierten ART
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäß Einschlusskriterien zu Screening Behandlung mit folgendem ART-Regime: <ul style="list-style-type: none"> ▫ TAF-basierte ART seit ≥ 6 Monaten oder ▫ bei Wechsel von TDF auf TAF^b: TAF-basierte ART seit ≥ 3 Monaten; ein Wechsel von einem PI geboostert mit Ritonavir auf denselben PI geboostert mit Cobicistat und umgekehrt ist erlaubt <p>Begleitbehandlung</p> <p>Chemoprophylaxe für HIV-assoziierte Erkrankungen nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers</p> <p>nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV-Vakzine ≤ 90 Tage vor Screening und während der Studie ▪ systemische Immunmodulatoren / Immunsuppressiva, Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening und während der Studie ▪ andere ART-Regime (inklusive Mono- oder Zweifachkombination) ▪ während der Studie: Hepatitis C-Therapie basierend auf Interferon oder anderen Substanzen mit unerwünschtem Interaktionspotenzial mit der Studienmedikation ▪ Paracetamol bei Patientinnen und Patienten mit akuter viraler Hepatitis während der Studie ▪ für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Carbamazepine, Oxcarbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin, Rifapentin, Johanniskraut ▫ < 2 vor oder < 6 Stunden nach der Studienmedikation: Antazida oder Abführmittel, welche polyvalente Kationen enthalten ▪ bei Behandlung mit DTG: Dofetilid, Pilsicainid 		
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie</p> <p>b: Wechsel von TDF auf TAF nicht aufgrund eines erwarteten oder vorliegenden Therapieversagens, sondern ausschließlich aufgrund von Tolerierbarkeits- / Sicherheitsgründen, Zugang zu Arzneimitteln oder zur Vereinfachung der Therapie</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; HIV: humanes Immundefizienzvirus; PI: Proteaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofovir-disoproxil</p>		

Bei der Studie TANGO handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte Parallelgruppenstudie an antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu mindestens 2 Zeitpunkten innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening als auch zum Screening < 50 Kopien/ml betragen.

Nach Angaben des pU orientiert sich das Screening nach Resistenzen des HI-Virus an den Empfehlungen des International-Antiviral-Society-USA-Panel [12]. Danach waren Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings oder davor Anzeichen für

die dort aufgeführten Resistenzen vorlagen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Studie TANGO vergleicht die Fixkombination DTC/3TC mit einer Fortführung der bisherigen Tenofoviralfenamid(TAF)-basierten antiretroviralen Therapie (ART). Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wurden mit DTC/3TC gemäß Fachinformation behandelt [13]. Die Studienmedikationen zur Fortführung der bestehenden Therapie im Vergleichsarm erfolgte entsprechend den Angaben des pU gemäß den jeweiligen Zulassungen.

In der Studie wurden insgesamt 743 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit DTG/3TC (N = 371) oder der Fortführung der bestehenden ART (N = 372) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte dabei nach der 3. Komponente der Therapie zu Studienbeginn (Protease-Inhibitor [PI], Integraseinhibitor [INI], oder nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NNRTI]). Die ART bestand für die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms in der Fortführung einer seit mindestens 6 Monaten bestehenden TAF-basierten Therapie. Allerdings konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die von einer Tenofoviridisoproxil(TDF)-basierten Therapie auf eine TAF-basierte Therapie gewechselt und diese seit mindestens 3 Monaten vor Screening erhalten hatten. Bei einem Wechsel von TDF auf TAF durfte dieser nicht aufgrund eines vermuteten oder bestätigten Therapieversagens erfolgt sein, sondern ausschließlich aufgrund von Tolerierbarkeits-/Sicherheitsgründen, Zugang zu Arzneimitteln oder zur Vereinfachung der Therapie. Weitere Komponenten der ART umfassten Wirkstoffe der nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), NNRTIs, PIs oder INIs.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Versagen (HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA]-Viruslast ≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Behandlungsdauer in beiden Studienarmen beträgt 148 Wochen. Im Anschluss ist sowohl für Patientinnen und Patienten des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms bei jeweils zu diesem Zeitpunkt vorliegender HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml eine Weiterbehandlung mit bzw. ein Wechsel auf eine Behandlung mit DTG/3TC bis Woche 200 möglich.

Auf Basis der verfügbaren Studienunterlagen lässt sich feststellen, dass es sich bei der Patientenpopulation überwiegend um Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation handelt. So gibt es für den überwiegenden Teil der Patientenpopulation keine Hinweise darauf, dass z. B. aufgrund von Nebenwirkungen eine Umstellung der Therapie indiziert war. Nur 2 Patientinnen und Patienten im DTG/3TC-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (insgesamt $< 1\%$) gaben zu Screening für die Studie an, das aktuelle Therapieregime nicht gut zu vertragen und hatten damit ggf. eine Umstellungsindikation. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre die Fortführung der bestehenden Therapie dann nicht sinnvoll und entspräche somit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika in der eingeschlossenen Studie TANGO.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie Charakteristika Kategorie	DTG/3TC	Vergleichstherapie ^a
TANGO	N ^b = 369	N ^b = 372
Alter [Jahre], MW (SD)	41 (11)	41 (12)
Geschlecht [w / m], %	7 / 93	9 / 91
Abstammung, n (%)		
weiß	296 (80)	289 (78)
schwarz / afrikanisch-amerikanisch	51 (14)	58 (16)
asiatisch	13 (4)	13 (3)
andere	9 (2)	12 (3)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn, n (%)		
< 50 Kopien/ml	362 (98)	363 (98)
≥ 50 Kopien/ml	7 (2)	9 (2)
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³ zu Studienbeginn, n (%)		
< 350	35 (9 ^c)	30 (8 ^c)
≥ 350	334 (91)	342 (92)
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³ zu Studienbeginn, Median [Min; Max]	682,0 [133; 1904]	720,0 [119; 1810]
HIV-Krankheitsstatus (CDC-Stadium ^d) zu Baseline, n (%)		
1	255 (69)	259 (70)
2	94 (25)	94 (25)
3 (AIDS)	20 (5)	19 (5)
Bestandteile der ART-Vortherapie, n (%)		
INI	289 (78)	296 (80)
NRTI	369 (100)	372 (100)
NNRTI	51 (14)	48 (13)
PI	29 (8)	28 (8)
Therapiedauer mit aktueller ART vor Studienbeginn [Monate], Median [Min; Max]	17,7 [3,6; 73,7]	18,2 [3,9; 71,2]
Therapieabbruch, n (%)	27 (7) ^e	29 (8) ^e
Studienabbruch, n (%)	27 (7) ^e	29 (8) ^e
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c: eigene Berechnung d: CDC-Klassifikation für HIV-1-Infektion (2014) [14] e: Es ist unklar, ob es sich um Therapieabbrüche oder um Studienabbrüche handelt.</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; ART: antiretrovirale Therapie; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; HIV: humanes Immundefizienzvirus; INI: Integrase-Inhibitor; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Im Wesentlichen sind die demografischen wie auch die klinischen Charakteristika ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 41 Jahre alt, überwiegend männlich (etwa 92 %) und weiß (etwa 79 %). Das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS) hatten 5 % der Patientinnen und Patienten. Insgesamt 2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen, abweichend von den Kriterien für einen Studieneinschluss, eine HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml zu Studienbeginn auf. Bis Woche 48 brachen in der Studie TANGO weniger als 8 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TANGO	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Fortführung der bestehenden Therapie 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (Centers-for-Disease-Control-and-Prevention[CDC]-Stadium 3)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Anzahl Cluster-of-Differentiation-4-positiver Zellen (CD4⁺) als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC])
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
 - psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie TANGO Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4 ⁺ -Zellzahl ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Spezifische UEs ^c
TANGO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja

a: Fortführung der bestehenden Therapie
 b: Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse / Tod“ dargestellt.
 c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Ermüdung (PT, UE), Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UE)
 d: Endpunkt nicht erhoben
 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte der Studie TANGO.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Endpunkte											
	Studien-ebene	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4 ⁺ -Zellzahl ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Spezifische UEs ^c
TANGO	N	N	N	N	N	N	H ^d	– ^e	N	H ^d	N	H ^d
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse/Tod“ dargestellt. c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Ermüdung (PT, UE), Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UE) d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte wird mit Ausnahme der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs ergibt sich aus der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

2.2.3 Ergebnisse

Grundsätzlich ist eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) wird allerdings auf eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse der Studien TANGO und ASPIRE verzichtet, sondern die Ergebnisse der Studie TANGO herangezogen.

Dies hat folgenden Grund: In die Studie ASPIRE wurden 90 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 89 in die Analysen eingingen. Dies entspricht ca. 12 % der zusammengefassten Population der Studien TANGO und ASPIRE. Bei gemeinsamer Betrachtung der Studien würden aufgrund des deutlich höheren Stichprobenumfangs und der höheren Präzision der Studie TANGO die Ergebnisse somit maßgeblich von der Studie TANGO bestimmt.

Der pU betrachtet beide Studien in den mit seiner Stellungnahme nachgereichten Unterlagen ebenfalls nicht gemeinsam und führt auch keine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien durch. Eine Begründung für sein Vorgehen liefert er nicht.

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse der Studie TANGO zum Vergleich von DTG/3TC mit der Fortführung der bisherigen Therapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Für SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) sind die Tabellen in Anhang A nicht dargestellt, da jeweils keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.

Die Ergebnisse der Endpunkte aus der Studie ASPIRE, für die (verwertbare) Daten vorlagen (siehe Dossierbewertung zum Auftrag A19-55), widersprechen denen aus der Studie TANGO nicht.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/3TC		Fortführung der bestehenden Therapie		DTG/3TC vs. Fortführung der bestehenden Therapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (% ^b)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (% ^b)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TANGO					
Mortalität					
Gesamtmortalität	369	1 (0,3)	371	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,80]; 0,499
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	369	1 (0,3)	372	0 (0,0)	5,03 [0,24; 104,35]; 0,160 ^c
ergänzend: Surrogatendpunkt: virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	369	344 (93,0)	372	346 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,790
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	369	1 (0,3)	372	2 (0,5)	0,51 [0,05; 5,62]; 0,584
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	369	295 (79,9)	371	292 (78,7)	–
SUEs	369	20 (5,4)	371	16 (4,3)	1,26 [0,66; 2,39]; 0,480
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	369	22 (6,0)	371	21 (5,7)	1,05 [0,59; 1,88]; 0,860
Abbruch wegen UEs	369	13 (3,5)	371	2 (0,5)	6,54 [1,49; 28,80]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	369	92 (24,9)	371	80 (21,6)	1,15 [0,89; 1,50]; 0,289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	369	40 (10,8)	371	41 (11,1)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,936
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	369	49 (13,3)	371	43 (11,6)	1,15 [0,78; 1,68]; 0,485
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	369	50 (13,6)	371	37 (10,0)	1,35 [0,90; 2,01]; 0,144
Ermüdung (PT, UEs)	369	20 (5,4)	371	3 (0,8)	6,70 [2,01; 22,36]; < 0,001 ^c
Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UEs)	369	12 (3,3)	371	3 (0,8)	4,02 [1,14; 14,13]; 0,019 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie (Fortsetzung)

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15])
d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; HIV 1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	DTG/3TC			Fortführung der bestehenden Therapie			DTG/3TC vs. Fortführung der bestehenden Therapie
	Endpunktkategorie	Endpunkt		Endpunktkategorie	Endpunkt		
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderun- g zu Woche 48 MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
TANGO							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	k. A.	87,5 (11,32)	1,1 (0,52) ^d	k. A.	87,5 (12,21)	1,7 (0,43) ^d	-0,5 [-1,9; 0,8]; 0,414 ^d
ergänzend: Surrogatendpunkt: CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³	369	702,0 (289,2)	23,96 (9,09) ^e	372	726,0 (273,5)	0,27 (9,08) ^e	23,68 [-1,57; 48,94]; 0,066 ^e
a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC. d: MMRM-LOCF-Auswertung der ITT-Population e: MMRM-Auswertung der ITT-Population 3TC: Lamivudin; CD4 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3) noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie TANGO wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie.

Spezifische UEs

Die Methodik zur Auswahl spezifischer UEs ist in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-55 in Abschnitt 2.8.4.3.2 beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannten Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie

Für die Endpunkte Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 35 Jahre / 35 bis < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Abstammung (weiß / nicht weiß)
- CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn (< 200 / ≥ 200)

In den nachgereichten Unterlagen liegen zwar Auswertungen zu den genannten Subgruppenmerkmalen vor. Da der statistische Analyseplan zur Studie TANGO nicht vorliegt, ist allerdings unklar, ob die jeweiligen Trennwerte der genannten Subgruppenmerkmale präspezifiziert waren. Daher werden die vorliegenden Subgruppenergebnisse in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Basis der Studie TANGO auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs sowie spezifische UEs (Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie)

Die aufgetretenen Ereignisse beim Endpunkt Abbruch wegen UEs waren überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer. Für die spezifischen UEs Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie waren alle aufgetretenen Ereignisse nicht schwer / nicht schwerwiegend. Die genannten Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 48 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,3 % vs. 0 % RR: 3,02 [0,12; 73,80]; p = 0,499	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	0,5 % vs. 0 % RR: 5,03 [0,24; 104,35]; p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen ^d	93,0 % vs. 93,0 % RR: 0,99 [0,95; 1,04]; p = 0,790	
virologisches Versagen ^d	0,3 % vs. 0,5 % RR: 0,51 [0,05; 5,62]; p = 0,584	
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³	Änderung: 23,96 vs. 0,27 MD: 23,68 [-1,57; 48,94]; p = 0,066	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Änderung: 1,1 vs. 1,7 MD: -0,5 [-1,9; 0,8]; p = 0,414	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben.	
Nebenwirkungen		
SUEs	5,4 % vs. 4,3 % RR: 1,26 [0,66; 2,39]; p = 0,480	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	6,0 % vs. 5,7 % RR: 1,05 [0,59; 1,88]; p = 0,860	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,5 % vs. 0,5 % RR: 6,54 [1,49; 28,80]; RR: 0,15 [0,03; 0,67] ^e ; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	24,9 % vs. 21,6 % RR: 1,15 [0,89; 1,50]; p = 0,289	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	10,8 % vs. 11,1 % RR: 0,98 [0,65; 1,48]; p = 0,936	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	13,3 % vs. 11,6 % RR: 1,15 [0,78; 1,68]; p = 0,485	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE)	13,6 % vs. 10,0 % RR: 1,35 [0,90; 2,01]; p = 0,144	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/3TC vs. Vergleichstherapie ^a Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 48 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Nebenwirkungen		
Ermüdung (PT, UE)	5,4 % vs. 0,8 % RR: 6,70 [2,01; 22,36]; RR: 0,15 [0,04; 0,50] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UE)	3,3 % vs. 0,8 % RR: 4,02 [1,14; 14,13]; RR: 0,25 [0,07; 0,88] ^e ; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Ermüdung: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Jahreszeitbedingte Allergie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; vs.: versus</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte für DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, darunter Anhaltspunkte für einen höheren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Ermüdung, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte² Erwachsene ohne Umstellungsindikation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte² Erwachsene mit Umstellungsindikation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von DTG/3TC aus der Dossierbewertung A19-55 für Fragestellung 2: Für vorbehandelte HIV-1-infizierte² Erwachsene ohne Umstellungsindikation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von DTG/3TC im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

² Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.10.2019 [Zugriff: 04.11.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 831). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-55_Dolutegravir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. ViiV Healthcare. Dolutegravir/Lamivudin (Dovato): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 03.07.2019 [Zugriff: 13.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/477/>.
3. Taiwo B. Dolutegravir antiretroviral strategy to promote improvement and reduce drug exposure (ASPIRE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02263326>.
4. Taiwo B. Dolutegravir antiretroviral strategy to promote improvement and reduce drug exposure (ASPIRE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326>.
5. Taiwo B. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce drug Exposure (ASPIRE) study: study protocol, statistical analysis plan, and informed consent form [online]. 25.06.2015 [Zugriff: 01.08.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/26/NCT02263326/Prot_SAP_ICF_000.pdf.
6. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. Clin Infect Dis 2018; 66(11): 1794-1797.
7. ViiV Healthcare. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 831: Dolutegravir/Lamivudin (HIV Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-55. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/477/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV 1 infected adults who are virologically suppressed: study 204862; clinical study protocol amendment [unveröffentlicht]. 2018.
9. ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV 1 infected adults who are virologically suppressed: week 48; study 204862; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
10. ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV 1 infected adults who are virologically suppressed: week 48; study 204862; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

11. ViiV Healthcare. Dolutegravir/Lamivudin: Anhang zur Stellungnahme; nachgereichte Ergebnisse der 48-Wochen Daten der TANGO-Studie [unveröffentlicht]. 2019.
12. Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D et al. 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2016; 24(4): 132-133.
13. ViiV Healthcare. Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Center of Disease, Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection [online]. 2014 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie TANGO)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) sind nachfolgend nicht dargestellt, da jeweils keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG/3TC N = 369	Fortführung der bestehenden Therapie N = 371
TANGO		
Gesamtrate UEs	295 (80)	292 (79)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	196 (53)	187 (50)
Nasopharyngitis	43 (12)	41 (11)
Infektion der oberen Atemwege	31 (8)	32 (9)
Syphilis	24 (7)	13 (4)
Gastroenteritis	13 (4)	16 (4)
Bronchitis	8 (2)	20 (5)
Pharyngitis	14 (4)	11 (3)
Anale Chlamydieninfektion	8 (2)	12 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (25)	80 (22)
Diarrhoe	30 (8)	26 (7)
Uebelkeit	15 (4)	7 (2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	68 (18)	65 (18)
Rueckenschmerzen	21 (6)	28 (8)
Arthralgie	12 (3)	13 (4)
Erkrankungen des Nervensystems	49 (13)	43 (12)
Kopfschmerzen	24 (7)	17 (5)
Psychiatrische Erkrankungen	50 (14)	37 (10)
Angst	17 (5)	9 (2)
Schlaflosigkeit	10 (3)	7 (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (11)	41 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (13)	28 (8)
Ermuedung	20 (5)	3 (0,8 ^c)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (9)	42 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (10)	34 (9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (8)	15 (4)
Vitamin D-Mangel	12 (3)	11 (3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	23 (6)	19 (5)
Untersuchungen	17 (5)	16 (4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (5)	8 (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a
(Fortsetzung)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG/3TC N = 369	Fortführung der bestehenden Therapie N = 371
Gefaesserkrankungen	13 (4)	12 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (3)	11 (3)
Erkrankungen des Immunsystems	16 (4)	5 (1)
Jahreszeitbedingte Allergie	12 (3)	3 (0,8 ^c)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (2)	10 (3)
Augenerkrankungen	7 (2)	11 (3)
Herzerkrankungen	5 (1)	11 (3)
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c: eigene Berechnung 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG/3TC N = 369	Fortführung der bestehenden Therapie N = 371
TANGO		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	13 (4)	2 (0,5 ^c)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (2)	2 (0,5 ^c)
Angst	3 (0,8 ^c)	0 (0)
Schlaflosigkeit	3 (0,8 ^c)	0 (0)
Depression	0 (0)	1 (0,3 ^c)
Reizbarkeit	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Suizidgedanken	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,3 ^c)
Untersuchungen	2 (0,5 ^c)	1 (0,3 ^c)
Gewicht erhöht	2 (0,5 ^c)	1 (0,3 ^c)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,5 ^c)	2 (0,5 ^c)
Abdominale Beschwerden	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Hypoästhesie oral	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Uebelkeit	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Paraästhesie oral	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,5 ^c)	0 (0)
Ermüdung	2 (0,5 ^c)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,5 ^c)	0 (0)
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5 ^c)	0 (0)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Hypoästhesie	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Paraästhesie	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Schusswunde	1 (0,3 ^c)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie^a (Fortsetzung)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG/3TC N = 369	Fortführung der bestehenden Therapie N = 371
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Hypaesthesie im Genitalbereich	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Genitale Paraesthesie	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Pruritus	1 (0,3 ^c)	0 (0)
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c: eigene Berechnung 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		